非弁膜症性心房細動患者における実臨床での 抗凝固療法の有効性と安全性

中島 一夫¹⁾ 仲 元司²⁾ 西山 修²⁾ 高濱 充貴²⁾ 西森 栄太²⁾ 樋口 陽³⁾

要旨：【目的および方法】非弁膜症性心房細動患者を対象にワルファリン (warfarin: Wa) と直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) が有効性および安全性イベント発症に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。

【結果】Wa 投与群 359 例 (年齢 76.7±9.2 歳, 平均観察期間 3.5 年, time in therapeutic range 中央値 64.8%) と DOAC 投与群 357 例 (78.1±9.7 歳, 2.0 年, 用量基準遵守率 88%) の比較にて, DOAC 群の脳卒中／全身性塞栓症 (2.3 vs. 3.1/100 人年, $p<0.001$) および頭蓋内出血発症率 (0.4 vs. 1.0/100 人年, $p<0.001$) は有意に低率であった。一方, 大出血発症率は両群間で差を認めなかった (2.7 vs. 2.7/100 人年, $p=0.90$)。【結論】実臨床にて非弁膜症性心房細動患者における DOAC の有効性と安全性は Wa に劣っていなかった。

Key words: non-valvular atrial fibrillation, warfarin, DOAC, stroke, major bleeding

はじめに

非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者を対象にワルファリン (warfarin: Wa) と直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の有効性と安全性を比較した第 III 相ランダム化比較試験にて, Wa 治療に対する DOAC 治療の非劣性 (一部, 優越性) が証明された¹⁻⁴⁾。これらの結果を受け, 本邦では 2011 年 3 月のダビガトランを筆頭に現在まで 4 種類の DOAC の臨床使用が可能となり, 効果発現の速さ, 低率な頭蓋内出血発症や利便性を背景に年々その処方率は増加傾向にある^{5,6)}。

他方, 実臨床での多種多様な背景を有する NVAF 患者に対しても, 上記臨床試験と同様な DOAC の有効性と安全性が得られるのか否かという関心事に対して, 欧米ではさまざまな臨床データ⁷⁻¹¹⁾ が報告されているが, 本邦での報告は決して多くない^{5,6)}。

今回, NVAF 患者を対象に Wa と DOAC の有効性と安全性を比較するための後ろ向き観察研究を行った。

対象および方法

対象は, 長野県東部に位置する 2 病院 (脳卒中集中治療室を有する中規模病院と療養型病床を主体とする小規模病院) の外来にて経過観察された経口抗凝固薬投与の NVAF 患者である。施設で初めて DOAC 投与を行った 2011 年 3 月 25 日を観察開始日, 2017 年 8 月 31 日を観察終了日とし, 観察期間中に発症した有効性イベント (脳卒中または全身性塞栓症) と安全性イベント (大出血, 頭蓋内出血) 発症率を Wa 投与群と DOAC 投与群別に算出した。Wa 群には観察開始以前または期間中の治療開始例 (DOAC からの切り換え例を含む) を, DOAC 群には観察期間中の新規投与または Wa からの切り換え例を含めた。観察期間中に Wa から DOAC (DOAC から Wa) に切り換えた場合は各々の治療期間に含め, ある DOAC から他の DOAC に切り換えた場合は連続した DOAC 治療期間として扱った。観察期間中の死亡, 転院, 未来院, 医師の判断による投薬中止例はその時点で観察終了とした。観察中に有効性および安全性イベントの両者を発症した例では, 先行して発症したイベントのみをカウントし, その時点で観察打ち切りとした。

観察開始時の年齢, 性別, 持続性心房細動 (AF), 体重, クレアチニンクリアランス (CrCl), 基礎疾患 [高血圧, 心不全, 糖尿病, 脳梗塞／一過性脳虚血発作 (TIA) 既往, 肝機能障害, 出血性疾患既往], 薬剤 (抗血小板

¹⁾ 共和会塩田病院内科

²⁾ 佐久市立国保浅間総合病院内科

³⁾ 新潟大学脳研究所神経内科学分野

(2017 年 11 月 29 日受付, 2018 年 2 月 22 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10604

薬, 非ステロイド系抗炎症薬), CHADS₂ および HAS-BLED スコア, DOAC の種類および用量に加え, 観察期間中のプロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) を診療録から情報収集した。

持続性 AF は発症後 7 日を超えて AF が持続するものと定義した。高血圧は診察室血圧が 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用中の場合, 心不全は心不全症状, 心不全を示す検査所見, 心不全に対する薬物治療中のいずれか満たす場合, 糖尿病は空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl, 随時血糖値 ≥ 200 mg/dl, HbA1c $\geq 6.5\%$ のいずれかを満たす場合または血糖降下薬使用中の場合, 肝機能障害は肝硬変などの慢性肝疾患または顕著な生化学的肝機能異常 (ビリルビン: 正常値上限の 2 倍超, AST または ALT: 正常値上限の 3 倍超) が存在する場合と定義した¹²⁾。観察開始時にアスピリン, クロピドグレル, シロスタゾール, プラスグレルのいずれかが投与されていた場合を抗血小板薬ありとした。虚血性イベントリスク評価法として CHADS₂ スコア¹³⁾, 出血イベントリスク評価法として HAS-BLED スコア¹²⁾ を用いた。HAS-BLED スコア中, H に関しては観察開始 1 カ月内の収縮期血圧が 160 mmHg を超える場合に 1 点を付与し, L に関しては観察開始時の背景のために全例を 0 点としたが, 他の因子の配点は原著の基準に従った。

DOAC 投与患者中, ダビガトラン投与患者では CrCl 30~50 ml/min, P 糖蛋白阻害薬併用時, 年齢 70 歳以上, 消化管出血の既往のいずれかを有する患者には 220 mg/日, それ以外の患者には 300 mg または 220 mg/日を, リバーロキサバン投与患者では CrCl 15~49 ml/min の患者には 10 mg/日, それ以外の患者には 15 mg/日を, アピキサバン投与患者では年齢 80 歳以上, 体重 60 kg 以下, 血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dl の 3 項目中 2 項目以上を有する患者には 5 mg/日, それ以外の患者には 10 mg/日を, エドキサバン投与患者では CrCl 15~50 ml/min, 体重 60 kg 以下, P 糖蛋白阻害薬併用のいずれかを有する患者には 30 mg/日, それ以外の患者には 60 mg/日を適正投与量とした。Wa 投与患者の観察期間中の目標 PT-INR (70 歳未満では 2.0~3.0, 70 歳以上では 1.6~2.6)¹⁴⁾ に対する time in therapeutic range (TTR) の算出には Rosendaal の原理¹⁵⁾を用いた。

有効性イベント中, 虚血性脳卒中は突発する脳動脈支配領域に一致した局所神経学的欠落症状で, 頭部 CT ないし MRI 検査にて梗塞像が証明されたもの, 出血性脳卒中は, 頭部 CT 検査にて脳内に血腫を認める脳出血またはクモ膜下腔に血腫を認めるクモ膜下出血, 全身性塞栓症は画像検査, 手術や剖検により証明された脳血管を

除く四肢や器官の血管の急性閉塞と定義した。安全性イベント中, 大出血は, 国際血栓止血学会による大出血の定義 (致死性出血かつ/または重要臓器からの出血かつ/または 2 g/dl 以上のヘモグロビン濃度の低下ないし 2 単位以上の輸血が必要な出血)¹⁶⁾ を満たす非外傷性出血, 頭蓋内出血は脳出血, クモ膜下出血, 硬膜下血腫および硬膜外血腫と定義した。

患者背景因子中, カテゴリ変数の群間比較には Fisher ないし χ^2 検定を, 平均値の群間比較には t 検定を, 中央値の群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。治療群別の虚血性 (出血性) イベント発症は Kaplan-Meier 曲線を用いた累積発症率を表示し, log-rank 検定にて有意差判定を行った。また, 各変数の虚血性 (出血性) イベント発症に対する調整相対ハザード比を計算するために Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量解析 (χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法, Mann-Whitney の U 検定または t 検定) により重要 ($p < 0.1$) と考えられた変数を独立変数として強制投入し, 多変量解析を行った。すべての統計学的解析は StatMate IV for Windows (アトムス, 東京) を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究は 2 施設の倫理委員会で承認済みである (塩田病院: 承認番号: 臨 1, 浅間病院: 承認番号: 17-38)。

結 果

対象となった NVAf 患者は Wa 投与患者 (Wa 群) 359 例と DOAC 投与患者 (DOAC 群) 357 例であった。Wa 群中, 観察開始以前からの開始が 312 例 (観察開始前投与期間の中央値 [四分位範囲] は 71.0 カ月 [35.5~133.0 カ月]), 観察期間中の開始が 47 例, DOAC 群中, 新規開始が 222 例, Wa からの切り換えが 135 例, ダビガトラン投与開始が 85 例, リバーロキサバン投与開始が 126 例, アピキサバン投与開始が 109 例, エドキサバン投与開始が 37 例であった。

観察開始時の患者背景を Table 1 に示す。観察開始年齢は Wa 群で 76.7 ± 9.2 歳, DOAC 群で 78.1 ± 9.7 歳と DOAC 群で有意に高齢であった ($p < 0.05$)。また, 持続性 AF の占める割合は DOAC 群で有意に高率であった ($p < 0.05$)。両群の体重と CrCl に有意差は存在しなかった。基礎疾患では高血圧, 心不全および糖尿病合併率に差はなかったが, DOAC 群の脳梗塞/TIA 既往は Wa 群のそれより有意に高率であった (39 vs. 29 %, $p < 0.01$)。抗血小板薬または非ステロイド性抗炎症薬の併用率は Wa 群 19 %, DOAC 群 11 % と Wa 群で有意に高率であった ($p < 0.01$)。Wa 群および DOAC 群の CHADS₂ スコア (中央値 2 点, 平均値 2.6 点 vs. 中央値 3

Table 1 治療群別の患者背景

	Wa 群 359 例	DOAC 群 357 例	有意差判定 p
年齢(歳)	76.7±9.2	78.1±9.7	<0.05
≥75 歳	218(61)	243(68)	<0.05
女性	128(36)	147(41)	NS
持続性心房細動	243(68)	268(75)	<0.05
体重(kg)	57.1±12.9	56.8±13.2	NS
≤60 kg	220(61)	229(64)	NS
CrCl, ml/min*	53.1[39.1–69.4]	54.9[39.9–72.0]	NS
<15	5(1)	1(0.3)	
15–29	29(8)	35(10)	
30–49	132(37)	117(33)	
50–79	136(38)	136(38)	
≥80	57(16)	68(19)	
高血圧	269(75)	259(73)	NS
心不全	152(42)	129(36)	NS
糖尿病	97(27)	93(26)	NS
脳梗塞／TIA 既往	103(29)	138(39)	<0.01
肝機能障害	7(2)	4(1)	NS
出血性疾患既往	19(5)	18(5)	NS
AP / NSAID 併用	70(19)	40(11)	<0.01
CHADS ₂ スコア(点)*	2[2–4]	3[2–4]	NS
0–1	72(20)	70(20)	
2	109(30)	90(25)	
≥3	178(50)	197(55)	
HAS-BLED スコア(点)*	1[1–2]	1[1–2]	NS
0	31(9)	24(7)	
1–2	303(84)	311(87)	
≥3	25(7)	22(6)	

症例数(%)で表示

Wa：ワルファリン，DOAC：直接作用型経口抗凝固薬，CrCl：クレアチニンクリアランス，TIA：一過性脳虚血発作，AP：抗血小板薬，NSAID：非ステロイド性抗炎症薬，NS：有意差なし

* 中央値[四分位範囲]で表示

点，平均値 2.8 点)と HAS-BLED スコア(中央値 1 点，平均値 1.4 点 vs. 中央値 1 点，平均値 1.5 点)に有意差は存在しなかった。

各 DOAC の投与開始時の 1 日投与量は，ダビガトラン投与 85 例中 220 mg 未満が 7 例，220 mg が 56 例，300 mg が 22 例，リバーロキサバン投与 126 例中 10 mg が 71 例，15 mg が 55 例，アピキサバン投与 109 例中 5 mg が 63 例，10 mg が 46 例とエドキサバン投与 37 例中 30 mg が 26 例，60 mg が 11 例であった。ダビガトラン投与例中 78 例(92%)，リバーロキサバン投与例中

101 例(80%)，アピキサバン投与例中 98 例(90%)とエドキサバン投与例中 36 例(97%)で適正用量投与が行われていた。

観察期間中の Wa 群における年間受診回数の中央値(四分位範囲)は 9.8 回(8.2～11.1 回)で，観察完了が 74 例(21%)，観察打ち切りが 221 例(死亡 39 例，未来院 39 例，転院 32 例，投薬中止 7 例，DOAC に変更 104 例)，一方，DOAC 群の年間受診回数の中央値は 10.9 回(9.3～11.9 回)で，観察完了が 177 例(50%)，観察打ち切りが 144 例(死亡 33 例，未来院 43 例，転院 56 例，投

Fig. 1 有効性イベント(脳卒中／全身性塞栓症)累積発症率
Wa 群に比して DOAC 群の累積発症率は有意に低率であった($p < 0.001$).

Fig. 2 出血性イベント(頭蓋内出血)累積発症率
Wa 群に比して DOAC 群の累積発症率は有意に低率であった($p < 0.001$).

薬中止 10 例, Wa に変更 2 例)であった。イベント発症と関連しない DOAC 間の切り換えは 19 例(5%)に行われた。Wa 群の観察期間中の TTR 中央値(四分位範囲)は 64.8% (49.3~79.9%), 期間中に DOAC に変更された 104 例の TTR 中央値は 67.0% (52.0~79.5%)であった。

Wa 群では平均 3.5 年(総観察期間 454,604 日)の観察期間中に 38 例の有効性イベント, 34 例の安全性イベントが, DOAC 群では平均 2.0 年(総観察期間 266,241 日)の観察期間中に 17 例の有効性イベントと 20 例の安全性イベントが生じた。有効性イベントの内訳は, Wa 群では虚血性脳卒中が 29 例, 出血性脳卒中が 8 例, 全身性塞栓症が 1 例, DOAC 群では虚血性脳卒中が 14 例, 出血性脳卒中が 1 例, 全身性塞栓症が 2 例であった。安全性イベントの内訳は, Wa 群では頭蓋内出血が 12 例,

消化管出血が 17 例, 筋肉内出血が 2 例, 尿路系出血が 2 例, 呼吸器系出血が 1 例, DOAC 群では頭蓋内出血が 3 例, 消化管出血が 13 例, 筋肉内出血が 3 例, 尿路系出血が 1 例であった。

Fig. 1~4 に Wa 群と DOAC 群の有効性イベント, 出血性イベント発症率を示す。DOAC 群の有効性イベント(脳卒中または全身性塞栓症)および頭蓋内出血累積発症率は Wa 群のそれより有意に低率であった(Fig. 1, 2, 各々 $p < 0.001$)が, 大出血発症率に差異は存在しなかった(Fig. 3)。100 人年当たりの脳卒中／全身性塞栓症発症は Wa 群で 3.1, DOAC 群で 2.3, 大出血発症は Wa 群で 2.7, DOAC 群で 2.7, 頭蓋内出血発症は Wa 群で 1.0, DOAC 群で 0.4 であった(Fig. 4)。

有効性イベント発症の有無で患者背景を比較すると,

Fig. 3 出血性イベント(大出血)累積発症率
Wa 群と DOAC 群の累積発症率に有意差を認めなかった。

Fig. 4 Wa 群と DOAC 群のイベント発症率(イベント/100 人年)

単変量解析にて $p<0.1$ であった因子は持続性 AF、体重、CrCl、脳梗塞／TIA 既往と DOAC 使用であった (Table 2)。多変量解析にて、持続性 AF (ハザード比 [HR], 1.94; 95% 信頼区間 [CI], 1.17–3.22; $p=0.010$) と脳梗塞／TIA 既往 (HR, 1.77; 95% CI, 1.03–3.06; $p=0.040$) は発症増加因子に、DOAC 投与 (HR, 0.65; 95% CI, 0.36–0.99; $p=0.048$) は発症低下因子となった。

安全性イベント(大出血)発症の有無別の単変量解析にて $p<0.1$ であった背景因子は CrCl、脳梗塞／TIA 既往、出血性疾患既往と DOAC 投与であった (Table 2)。多変量解析にて、CrCl ≤ 50 ml/min (HR, 2.05; 95% CI, 1.30–3.23; $p=0.002$) と出血性疾患既往 (HR, 3.63; 95% CI, 1.69–7.78; $p=0.001$) は発症増加因子となった。

考 察

NVAF 患者を対象に Wa 治療と DOAC 治療を比較した後ろ向き観察研究にて以下の知見が得られた。① Wa 群の観察期間中の TTR 中央値は 64.8%, DOAC 群の 88% は適正用量の使用であった、② DOAC 群の脳卒中

／全身性塞栓症および頭蓋内出血発症率は Wa 群のそれより有意に低率であった、③両群間の大出血発症率に有意差は存在しなかった。

NVAF を対象とした第 III 相ランダム化比較試験のメタ解析にて、Wa 群と比較して DOAC 群の脳卒中／全身性塞栓症および頭蓋内出血発症率は有意に低率であったが、両群の大出血発症は同等であった¹⁷⁾。この臨床試験の成績が、実臨床での幅広い環境と背景を有する NVAF 患者にも当てはまるのか否かという疑問に対して、本邦ではいくつかの報告^{5,6)}が散見される。

J-RHYTHM Registry⁵⁾では間接的に Wa 群と DOAC 群のイベント発症が比較され、Wa 群と非抗血栓療法群の血栓塞栓症発症率および大出血発症率に有意差は存在しなかったが、DOAC 群の血栓塞栓症発症率および大出血発症率は非抗血栓療法群のそれより有意に低率であった。絶対値でみると、DOAC 群の脳梗塞／TIA 既往／全身性塞栓症発症率は 2.1%/年、大出血発症率は 2.4%/年と本検討の値に近似していたが、Wa 群の脳梗塞／TIA 既往／全身性塞栓症発症率は 4.9%/年、大出血発症率は 5.9%/年と本検討の値(脳卒中／全身性塞栓症発症率 3.1%/年、大出血発症率 2.7%)と乖離していた。脳梗塞既往歴がより高率、CHADS₂ スコアがより高値であったにもかかわらず本検討の Wa 群のイベント発症がより低率であった理由は明確ではないが、本検討の Wa 群の大多数は登録時にすでに長期かつ安定的に Wa が投与されており、観察期間前および期間中の TTR は高値を維持していた点、抗血小板薬併用が 10% (J-RHYTHM Registry 2 の登録時では 21%) と低率であった点が関連しているのかもしれない。

Table 2 有効性／安全性イベントの有無別の患者背景

	有効性イベントあり 55 例	有効性イベントなし 661 例	有意差 p	安全性イベントあり 54 例	安全性イベントなし 662 例	有意差 p
年齢(歳)	78.9±8.9	77.2±9.5	NS	77.6±8.6	77.3±9.6	NS
女性	26(47)	249(38)	NS	23(43)	252(38)	NS
持続性心房細動	45(82)	444(68)	<0.05	39(72)	450(68)	NS
体重(kg)	54.3±12.2	57.2±13.1	<0.1	54.8±13.0	57.1±13.0	NS
≤60 kg	37(67)	414(63)	NS	38(70)	413(62)	NS
CrCl(ml/min) *	47.9[35.9–62.0]	55.5[39.8–73.0]	<0.1	47.5[37.0–63.3]	54.0[39.4–71.0]	<0.1
≤50(ml/min)	31(56)	293(44)	<0.1	30(56)	294(44)	<0.1
高血圧	44(80)	484(73)	NS	41(76)	487(74)	NS
心不全	19(35)	262(40)	NS	23(43)	258(39)	NS
糖尿病	15(27)	175(26)	NS	18(33)	172(26)	NS
脳梗塞／TIA 既往	23(42)	218(33)	<0.1	12(22)	229(35)	<0.1
肝障害	1(18)	10(15)	NS	1(19)	10(15)	NS
出血性疾患既往	3(5)	34(5)	NS	8(15)	29(4)	<0.01
AP / NSAID 使用	8(15)	102(15)	NS	10(19)	100(15)	NS
DOAC 使用	17(31)	340(51)	<0.01	20(37)	337(51)	<0.05

症例数(%)で表示

CrCl: クレアチニンクリアランス, TIA: 一過性脳虚血発作, AP: 抗血小板薬, NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬, DOAC: 直接作用型経口抗凝固薬, NS: 有意差なし

* 中央値[四分位範囲]で表示

Fushimi AF Registry⁶⁾は京都市伏見区の 80 施設が参加した前向き観察登録研究である。Wa 群 1,728 例と DOAC 群 270 例の観察期間(中央値 3.0 年)中に生じた脳卒中／全身性塞栓症、大出血累積発症率は両群間で有意差を認めなかった。本検討と Fushimi AF Registry の結果の相違は、地域性(急性期／慢性期病棟を有する 2 施設 vs. プライマリーケア医院を主とする多施設)、患者背景(平均 CHADS₂ スコア: 2.7 vs. 2.0 点、脳梗塞／TIA 既往: 34 vs. 18%)、Wa 群のコントロール状態(TTR 中央値 65% vs. TTR 記載なし)、DOAC の用量(適正投与は 88% vs. 適正減量は 30～53%)や解析方法(プロペンシテスコアマッチング法未施行 vs. 施行)の違いに起因すると考えられる。

本邦では出血リスクの増加を懸念して Wa 治療の強度を弱めに設定する傾向にあり¹⁸⁾、その結果、TTR が低下し虚血性イベント発症が増加する¹⁹⁾。また、同様な理由で DOAC 投与量も抑えられている現状が存在する⁶⁾。本検討にて用量基準を遵守した DOAC 投与 313 例の脳卒中／全身性塞栓症発症率は(平均 TTR が 65% の) Wa 群の発症率より有意に低く(2.1 vs. 3.1/100 人年, $p<0.001$)、大出血発症率は Wa 群と有意差がなかった(2.9 vs. 2.7/100 人年)という結果は、用量基準を遵守した

DOAC を使用することの重要性を示している。一方、多変量解析にてリスク因子となった CrCl ≤50 ml/min、出血性疾患既往患者の大出血発症率は各々年間 5%、10%と高く、このような患者に対する DOAC の至適用量に関してはさらなる検討が必要である。

欧米の実臨床データは大規模患者データベースを基盤にプロペンシテスコアマッチング法を用いた各 DOAC(ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン)と Wa の比較論文が主体である⁷⁻¹¹⁾。地域性、患者背景、アウトカムの内容や Wa のコントロール状態の違いにより成績は必ずしも一致していないが、DOAC 毎にイベント発症リスクが異なる可能性があり、本邦においても大規模患者データベースに基づいた DOAC 別解析が必要と考えられる。

本検討にはいくつかの問題点が存在する。第一に、抗凝固薬の選択、変更や中止は主治医に一任されている実臨床での後ろ向き研究のために Wa 群と DOAC 群のいくつかの背景因子に有意差が存在した点、Wa 群は観察開始前よりの長期継続例が多数であったのに対して DOAC 群は新規開始例が多く、観察期間がより短かった点や未来院や転院例が多く、これらの患者に対する電話での聞き取り調査は未施行のためにイベント発症数が

過小評価された可能性は、各治療群のイベント発症に少なからず影響を及ぼしたと考えられる。第二に、対象症例数が少なかったために、一次と二次予防別、Wa と各 DOAC 別、各 DOAC 別のイベント発症率の比較が困難であった点である。第三に、服薬アドヒアランスがイベント発症に影響を及ぼすことが報告されているが²⁰⁾、本報告ではその検討がなされていない点である。第四に、本邦で承認されているダビガトランの1日投与量は220 mg または 300 mg であるが、ダビガトラン投与85例中7例で220 mg 未満の用量が投与されていた点である。第五に、Wa 群の20%はCHADS₂ スコア0 または1点であった点である。心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)¹⁴⁾では、CHADS₂ スコア0点例に対するWaの有用性は十分に検討されておらず、1点例でのWa治療は「考慮可」とどまると記載されている。

結 語

NVAF 患者対象とした実臨床データにて、用量基準を遵守した DOAC 群の脳卒中／全身性塞栓症、頭蓋内出血発症率は Wa 群のそれより有意に低率であった。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139–1151, 2009
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883–891, 2011
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981–992, 2011
- 4) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369: 2093–2104, 2013
- 5) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al: J-RHYTHM Registry Investigators: Beneficial effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry 2. *Circ J* 80: 843–851, 2016
- 6) Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, et al: Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients: Fushimi AF Registry. *Circ J* 81: 1278–1285, 2017
- 7) Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al: Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 116: 975–986, 2016
- 8) Lip GY, Pan X, Kamble S, et al: Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a "real-world" observational study in the United States. *Int J Clin Pract* 70: 752–763, 2016
- 9) Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al: Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 5: e003725, 2016
- 10) Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al: Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 353: i3189, 2016
- 11) Halvorsen S, Ghanima W, Tveten IF, et al: A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 3: 28–36, 2017
- 12) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138: 1093–1100, 2010
- 13) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285: 2864–2870, 2001
- 14) JCS Joint Working Group: Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). *Circ J* 78: 1997–2021, 2014
- 15) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 69: 236–239, 1993
- 16) Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3: 692–694, 2005
- 17) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955–962, 2014
- 18) Akao M, Chun YH, Esato M, et al: Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J* 78: 2166–2172, 2014
- 19) 中島一夫, 伸 元司, 西山 修ら: 高齢日本人非弁膜症性心房細動患者においてワルファリン治療の質が虚血性および出血性イベント発症に及ぼす影響. *脳卒中* 39: 261–267, 2017
- 20) Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al: Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 68: 2597–2604, 2016

Abstract**Efficacy and safety of anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in actual clinical setting**

Kazuo Nakajima, M.D.,¹⁾ Motoji Naka, M.D.,²⁾ Osamu Nishiyama, M.D.,²⁾
Miki Takahama, M.D.,²⁾ Eita Nishimori, M.D.,²⁾ and You Higuchi, M.D.³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shioda Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Asama General Hospital

³⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Purpose and Methods: We conducted a retrospective comparative study of the impact of warfarin and direct oral anticoagulants (DOAC) on efficacy and safety events in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Results:** The warfarin group included 359 patients (age, 76.7 ± 9.2 years; mean observation period, 3.5 years; and median time in therapeutic range, 64.8%) and the DOAC group included 357 patients (age, 78.1 ± 9.7 years; mean observation period, 2.0 years, and percentage administered at an appropriate dose, 88%). The incidence of stroke/systemic embolism and intracranial hemorrhage in the DOAC group was significantly lower than the warfarin group (2.3 vs. 3.1/100 person-years, $p < 0.001$; 0.4 vs. 1.0/100 person-years, $p < 0.001$, respectively). On the other hand, no differences were noted in the major bleeding incidence between the two groups (2.7 vs. 2.7/100 person-years, $p = 0.90$). **Conclusions:** In clinical practice, DOAC administration demonstrated non-inferior efficacy and safety to warfarin therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, warfarin, DOAC, stroke, major bleeding

(Jpn J Stroke 41: 85–92, 2019)